

Sekundäre Tuberkulose  
in der Lunge.

CME  
2021 • 18 (6): 9–19  
© Springer Medizin Verlag 2021

**Dr. Korkut Avsar**  
Oberarzt in der Infektiologie der Asklepios Fachkliniken München-Gauting,  
Pneumologe in der Pneumologie im Elisenhof/München

# Tuberkulose – Wann daran denken, wie diagnostizieren?



Zertifiziert mit  
4 CME-Punkten

## Mit e.Med teilnehmen

Online teilnehmen in der  
Springer Medizin e.Akademie:  
[springermedizin.de/kurse-cme](http://springermedizin.de/kurse-cme)  
Teilnahme mit e.Med oder dem  
Zeitschriftenabo möglich.

e.Med **14 Tage kostenlos** testen:  
[springermedizin.de/eMed](http://springermedizin.de/eMed)

Unser Kundenservice steht  
Ihnen Mo.–Fr. von 9.00–17.00 Uhr  
zur Verfügung:

Tel.: 0800 7780777 (kostenlos)  
[kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de)

## Zusammenfassung

Obwohl die Tuberkulose mithilfe von Antibiotika gut heilbar ist und die Zahlen in Deutschland wieder stetig rückläufig sind, stirbt rechnerisch alle 22 Sekunden auf der Welt ein Mensch an Tuberkulose, 95% davon in Entwicklungs- und Schwellenländern. Die WHO hat in ihrer End-Tuberkulose-Strategie das Ziel formuliert, im Vergleich zu 2015 die Zahl der Tuberkuloseerkrankungen pro 100.000 Einwohner bis 2035 weltweit um 90% und die Zahl der Todesfälle um 95% zu senken. Die Coronakrise hat hier zu großen Rückschritten geführt, fast zwei Drittel der Tuberkuloseprogramme weltweit sind unterbrochen worden. Damit ist in vielen Teilen der Welt die Erreichung dieser Ziele gefährdet und es wird sogar mit zunehmenden Fallzahlen in den nächsten Jahren gerechnet. Aber gerade die Tatsache, dass die Erkrankung bei uns seltener wird führt zu einer Zunahme der Dauer vom ersten Symptom bis zur Tuberkulosediagnose. Der vorliegende Artikel soll Ihnen eine Hilfestellung geben, wann die Tuberkulose in die Differenzialdiagnostik einzubeziehen ist und wie das Krankheitsbild diagnostiziert werden kann. Die Therapie, ihre häufigsten Nebenwirkungen und die Problematik resistenter Tuberkuloseformen werden ebenfalls kurz dargestellt.

## Schlüsselwörter

Tuberkulose, latente Tuberkulose, TB-Diagnostik, TB-Therapie

Nur 5–10% der Menschen, die sich mit Tuberkuloseerregern infizieren, entwickeln eine behandlungsbedürftige Tuberkulose

### Lernziele

- Durch die Lektüre dieses Artikels erfahren Sie,
- wie häufig die Tuberkulose weltweit und in Deutschland ist und wann Sie diese in Ihre differenzialdiagnostischen Überlegungen einbeziehen sollten,
  - in welchen klinischen Situationen die Behandlung einer latenten Tuberkulose mit einer Präventivtherapie sinnvoll ist,
  - welche Differenzialdiagnosen bei kavernösen/einschmelzenden Prozessen der Lunge zu beachten sind,
  - welche diagnostischen Mittel zur Diagnostik der aktiven Tuberkulose zur Verfügung stehen und wie man diese einsetzt bzw. bewertet,
  - wie häufig Resistenzen bei Tuberkuloseerregern sind und wie diese klassifiziert und behandelt werden,
  - welche häufigen Nebenwirkungen unter der Behandlung einer Tuberkulose auftreten können.

### Epidemiologie

Die Tuberkulose ist eine luftgetragene Infektionserkrankung, die auch heute noch mit einer hohen Mortalität einhergeht

Die Tuberkulose (TB) ist eine luftgetragene Infektionserkrankung, die auch im 21. Jahrhundert noch immer mit einer hohen Mortalität einhergeht. Nach dem letzten WHO Report (Global Tuberculosis Report 2019/WHO) sind im Jahr 2018 ca. 10 Millionen Menschen weltweit neu an Tuberkulose erkrankt [1], wobei darunter ca. 1,2 Millionen Kinder waren. In Deutschland sind die Fallzahlen trotz einer vorübergehenden Zunahme in den letzten Jahren weiterhin relativ niedrig (Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019/Robert-Koch-Institut) [2]. So wurden im Jahr 2019 in Deutschland durch das Robert-Koch-Institut 4.791 Tuberkulosefälle registriert (Inzidenz von 5,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner). Damit ist die Zahl gegenüber dem Jahr 2016 (5.915 Tuberkulosen registriert, Inzidenz von 7,2 Neuerkrankungen/100.000) rückläufig. Die Analyse der demografischen Daten zeigt, dass Männer häufiger an einer Tuberkulose erkranken als Frauen. Durch den Rückgang der Tuberkulosen, die durch Infektionen in den Nachkriegsjahren entstanden sind, verschiebt sich der Altersgipfel zunehmend, so dass viele der Tuberkulosepatienten und Tuberkulosepatientinnen zwischen 15 und 30 Jahre alt sind (höchste Inzidenz in der Altersgruppe der 20–24-Jährigen). Dennoch trifft die Erkrankung auch ältere Menschen mit dementsprechenden Komorbiditäten.

### Übertragung der Tuberkulose

Tuberkuloseerreger werden typischerweise mit Aerosolen übertragen

Tuberkuloseerreger (*Mycobacterium [M.] tuberculosis* und *Mycobacterium africanum*) werden typischerweise mit Aerosolen übertragen (luftgetragene Infektion), die Patienten mit offener Lungentuberkulose beim Husten, Sprechen, Niesen oder Singen in die Umgebungsluft abgeben. Extrapulmonale Tuberkuloseformen sind in der Regel nicht ansteckend. In Einzelfällen sind aber Übertragungen bei Wundbehandlungen, Autopsien, Abszessentleerungen und Drainageanlage beschrieben [3, 4].

### Was ist eine latente Tuberkulose?

Nur 5–10% der Menschen, die sich mit Tuberkuloseerregern infizieren, entwickeln im Verlauf ihres Lebens eine behandlungsbedürftige Tuberkulose, davon nur ca. die Hälfte innerhalb von zwei Jahren nach dem Kontakt, bei der anderen Hälfte können zwischen Infektion und Ausbruch der Erkrankung viele Jahre bis Jahrzehnte liegen. Bei der Mehrzahl der Infizierten kommt es also durch eine kontrollierende Immunantwort zu einer latenten Tuberkuloseinfektion (LTBI), d.h. der Persistenz lebender Bakterien in Granulomen. Die Betroffenen sind nicht krank und damit auch nie infektiös. Diese Erregerpersistenz ist ursächlich für das Risiko teilweise Jahrzehnte späterer Reaktivierungen.

### Diagnostik der latenten Tuberkulose

Die Diagnose der latenten Tuberkulose beruht auf einem immunologischen Test (Tuberkulin-Hauttest, Interferon-Gamma release Assays [IGRA], z.B. Quantiferon-Test oder EliSpot-Test), der allerdings nicht zwischen einer latenten Infektion und einer aktiven Tuberkulose unterscheiden kann. Somit ist bei positivem Testergebnis ein bildgebender Ausschluss einer aktiven Erkrankung notwendig, um eine latente Tuberkulose zu diagnostizieren. Leider sagen die Tests das Risiko der Progression zu einer aktiven Erkrankung nicht voraus. Hier müssen klinische Angaben mit einbezogen werden, um Nutzen und Risiko einer Präventivtherapie abwägen zu können. Das Risiko nach Kontakt an einer aktiven Tuberkulose zu erkranken erhöht sich deutlich durch Komorbiditäten (HIV-Erkrankung, Niereninsuffizienz, Alkoholismus, Diabetes mellitus), sowie durch die Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten, insbesondere bestimmten Biologicals, z.B. den TNF-alpha-Antagonisten. Aber auch eine Steroiddauermedikation erhöht das Erkrankungsrisiko.

Seit kurzem ist ein Web-basiertes Tool verfügbar. Dieses (PERISKOPE-TB/ <http://www.periskope.org/>) wird vom DZK (Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose) empfohlen und hilft, das Risiko einer Tuberkuloseentwicklung bei LTBI zu beziffern [5].

Das PERISKOPE-TB-Tool soll Ärztinnen und Ärzten in Niedriginzidenzländern (wie Deutschland) helfen, bei LTBI die Indikation der Chemoprävention prüfen zu können.

Durch eine Reihe definierter Fragen zu den folgenden Punkten wird hierbei ein Wert für das individuelle Risiko ermittelt, ohne präventive Therapie innerhalb der nächsten fünf Jahre an aktiver Tuberkulose zu erkranken:

- Alter der Personen
- Testmethode (QuantiFERON, T-Spot.TB und/oder Tuberkulin-Hauttest)
- Ausprägung des Testergebnisses (z.B. Höhe der Interferon-Antwort)
- Anlass für die Testung (z.B. Umgebungsuntersuchung, ggf. Sputumbefund des Indexfalles)

- Migrationsstatus
- HIV-Status
- (Organ)-Transplantation Status

Zu beachten ist, dass mit einem negativen IGRA-Testergebnis eine Tuberkulose niemals ausgeschlossen werden kann. Dennoch sind die IGRAs die Testsysteme der Wahl, um Risikogruppen auf das Vorliegen einer latenten Tuberkulose zu screenen und dann einer Präventivtherapie zuzuführen. Dies ist insbesondere bei Personen, die mit TNF-alpha-Inhibitoren oder JAK-Inhibitoren [6] behandelt werden sollen, obligat. Weitere Personenkreise, die getestet und bei positivem Ergebnis auch ggf. mit einer Präventivtherapie behandelt werden sollten, sind Kontaktpersonen von Patienten mit offener Tuberkulose, HIV-infizierte Personen und je nach Konstellation Migranten aus Hochinzidenzländern. In Abwägung von Nutzen und Risiko sollte bei Personen vor einer Organtransplantation/Stammzelltransplantation oder Niereninsuffizienten die Indikation für eine Präventivtherapie großzügig gestellt werden (**Tab. 1**).

Möglicherweise ergeben sich zukünftig durch die Bestimmung von RNA-Signaturen bessere Vorhersagbarkeiten bzgl. des Risikos, eine aktive Tuberkulose zu entwickeln [7] und damit für die Indikationsstellung für eine Präventivtherapie.

### Therapie der latenten Tuberkulose

Für die Behandlung der latenten Tuberkulose (Chemoprävention, antituberkulöse Präventivtherapie) stehen verschiedene Regime zu Verfügung. Da sich bei der latenten Tuberkulose die Erreger in stoffwechselarmen Persistenzuständen befinden, ist der Stellenwert der Rifamycine in der Behandlung höher einzustufen als der von Isoniazid. Aufgrund der Tatsache, dass es vermutlich aber auch bei der latenten Infektion immer wieder zu sporadischen Teilungen der Bakterien kommt, ist die bestätigte Wirksamkeit des bakteriziden Zellwandantibiotikums Isoniazid in der Therapie der latenten Infektion zu erklären [8]. Die kürzere Behandlungsdauer der Rifamycin-haltigen Regime ist aber ein Vorteil, der die Therapieadhärenz maßgeblich verbessert (**Tab. 2**).

Rifapentin ist in Deutschland nur über die internationale Apotheke zu beziehen, kann aber durch die wöchentliche Einnahme eine Option für eine überwachbare Therapie darstellen. Bei HIV-infizierten Patienten wurde auch ein verkürztes, tägliches Rifapentin-haltiges Regime verwendet [9]. Bei der Verabreichung Rifamycin-haltiger Regime, insbesondere Rifampicin, sind multiple Arzneimittelinteraktionen zu bedenken. Bei Patienten mit Komorbiditäten, deren pharmakologische Basistherapie durch die Arzneimittelinteraktion gestört oder aufgehoben wird (z.B. Antikonvulsiva, Antikoagulantien) bzw. bei Patienten mit Unverträglichkeit von Rifampicin hat das neunmonatige Regime mit Isoniazid, für das die breiteste Evidenz vorliegt [10], noch seinen Stellenwert. An-

**Tab. 1 Auswahl von Biologika, die mykobakterielle Infektionen begünstigen können**

|                            |                                   |
|----------------------------|-----------------------------------|
| TNF-alpha-Blocker          | Infliximab, Golimumab, Etanercept |
| IL-12/23-Antikörper        | Ustekinumab                       |
| JAK-Inhibitoren            | Tofacitinib, Ruxolitinib          |
| CD52-Antikörper            | Alemtuzumab                       |
| CD25/IL2R                  | Basiliximab/Daclizumab            |
| CD3-Antikörper             | Muromonab                         |
| Alpha-4-Integrin component | Natalizumab                       |

sonst sind die kürzeren Regime zu bevorzugen. Aufgrund hepatotoxischer Nebenwirkungen müssen alle Regime mit regelmäßigen Laborkontrollen überwacht werden.

### Klinik – Wann an eine Tuberkulose denken?

In einer globalisierten Welt mit Migrationsströmen sind die Herkunfts- und Reiseanamnese eines Patienten von entscheidender Bedeutung für sein Risiko, mit TB infiziert zu sein. Zeigen sich in der Bildgebung der Lunge Infiltrationen im Bereich der Oberlappen, kavernöse Formationen bzw. Fleckschatten, sollte, insbesondere bei Patienten, die aus Hochprävalenzländern stammen, auch an eine Tuberkulose gedacht werden. Neben dem Herkunftsland ist aber auch die Fluchtanamnese ein entscheidender Risikofaktor, da nachweislich Übertragungen auf der teilweise monatelangen Flucht stattfinden [8]. Kavernen sind keinesfalls pathognomonisch für eine Lungentuberkulose. Differenzialdiagnostisch müssen unter anderem einschmelzende Lungenkarzinome, abszedierende Pneumonien, infizierte Emphysebullae, Residualzustände nach Tuberkulose oder Pneumonien, Infarktkavernen, ein Morbus Wegener und – bei Unterlappenlokalisation – Aspirationspneumonien in Betracht gezogen werden. Umgekehrt muss eine Tuberkulose keinesfalls mit Einschmelzungsarealen einhergehen und kann auch mit einem dichten exsudativen Infiltrat zur Darstellung kommen und damit radiologisch schwer von einer unspezifischen Pneumonie zu unterscheiden sein (**Abb. 1**).

Häufig finden sich isoliert mediastinale oder hiläre Lymphadenopathien ohne eine Beteiligung des Lungenparenchyms (**Abb. 2**).

Neben der Hustensymptomatik sind Nachtschweiß, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust weitere Symptome, die häufig berichtet werden. Dyspnoe oder Hämoptysen sind in der Regel Zeichen weit fortgeschrittener Erkrankungen. Nicht selten sind Patienten trotz ansteckender Tuberkuloseerkrankungen asymptomatisch. Diese subklinischen Tuberkuloseformen, die mit einer Erregerausschei-

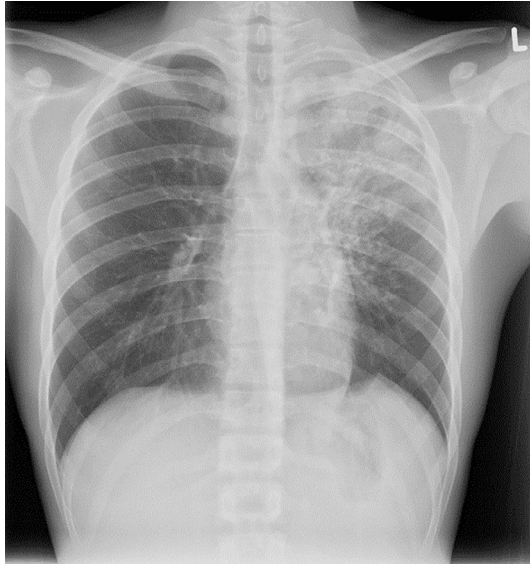
In einer globalisierten Welt sind die Herkunfts- und Reiseanamnese eines Patienten von entscheidender Bedeutung für sein Risiko, mit TB infiziert zu sein

Neben der Hustensymptomatik sind Nachtschweiß, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust Symptome der Tuberkulose

**Tab. 2 Regime für eine präventive Chemotherapie der Tuberkulose**

| Medikamente          | Therapiedauer        | Einnahme              |
|----------------------|----------------------|-----------------------|
| Rifampicin-Mono      | vier Monate          | tägliche Einnahme     |
| Isoniazid-Mono       | neun Monate          | tägliche Einnahme     |
| Rifampicin/Isoniazid | drei bis vier Monate | tägliche Einnahme     |
| Rifapentin/Isoniazid | drei Monate          | wöchentliche Einnahme |





1 Ein 17-jähriger Patient mit einer kavernen Tuberkulose des linken Lungenoberlappens. Im Sputum fanden sich massenhaft Nachweise säurefester Stäbchen.



2 Ein 35-jähriger Patient, durch massiven Nachtschweiß symptomatisch. In der transbronchialen Nadelaspiration des subkarinalen Lymphknotenpaketes mikroskopischer Nachweis säurefester Stäbchen, histologisch nicht-verkäsende epitheloidzellgranulomatöse Lymphadenitis, im Verlauf kulturelles Wachstum von *M. tuberculosis* aus dem Lymphknotenpunktat.

ZNS-Tuberkulosen können als akute, subakute oder chronische Meningitis auch isoliert ohne den Befall weiterer Organe auftreten

dung einhergehen, sind vermutlich eine wichtige Transmissionsquelle.

Extrapulmonale Tuberkulosen führen zu entsprechenden Symptomen oder Auffälligkeiten der betroffenen Region. Sehr häufig sind Lymphknotenschwellungen, Pleuraergüsse ohne relevante Lungenbeteiligung, Aszites, Weichteilabszesse („kalter Abszess“; **Abb. 3**) sowie Knochen- und Gelenkschmerzen. Urogenitaltuberkulosen sind nicht selten sehr symptomarm und benötigen lange Zeit bis zur Diagnose. Die häufigsten extrapulmonalen Manifestationen sind die Lymphknoten und Pleuratuberkulose [2].

Knochentuberkulosen manifestieren sich häufig im Bereich der Wirbelsäule und gehen hier mit paravertebralen Abszessbildungen einher (**Abb. 4**).

Der einseitige Pleuraerguss bei jungen Menschen aus Hochinzidenzländern ist fast regelhaft durch eine Tuberkulose bedingt.

Besonderes Augenmerk ist auf Tuberkulosen des ZNS und disseminierte Formen zu legen. Diese Entitäten gehen mit einer vitalen Bedrohung einher und bedürfen einer raschen Diagnostik und teilweise auch Anbehandlung, bevor eine bakteriologische Diagnosesicherung vorliegt. ZNS-Tuberkulosen können als akute, subakute oder chronische Meningitis auch isoliert ohne den Befall weiterer Organe auftreten. Neben dem Befall der Hirnhäute sind Tuberkulome im Hirnparenchym häufige ZNS-Manifestationen, die vorwiegend durch eine raumfordernde Wirkung zu Symptomen führen. Da es unter einer Therapie zu paradoxen Reaktionen mit Größenzunahme der Tuberkulome kommen kann, ist die Kenntnis über das Vorhandensein einer ZNS-Beteiligung nicht nur im Hinblick auf die längere Therapiedauer wichtig. Bei allen disseminierten TB-Formen sollte deshalb eine ZNS-Bildgebung, bevorzugt mit einem MRT, erfolgen.



3 Thorakale Weichteiltuberkulose, 26-jähriger Patient; im abpunktierten Material Nachweis säurefester Stäbchen, PCR auf *M. tuberculosis*-Komplex positiv, im Verlauf kulturelles Wachstum von *M. tuberculosis*.



4 Tuberkulöse Spondylitis mit paravertebalem Abszess.

## Diagnostik

Bei radiologischem Verdacht auf Lungentuberkulose sollten zwei bis drei Atemwegsmaterialien (Sputum, Trachealabsaugung, bronchoalveoläre Lavage-BAL) zur mikroskopischen, molekulargenetischen und kulturellen Diagnostik gegeben werden.

Der Goldstandard der Tuberkulosedagnostik ist nach wie vor der kulturelle Nachweis des Erregers. Dieser gelingt neben den oben genannten Materialien bei den Organtuberkulosen auch aus Biopsien oder OP.-Präparaten (das Gewebe sollte in diesem Fall nicht in Formalin fixiert, sondern in Kochsalz zur mykobakteriellen Diagnostik versendet werden).

Daneben gibt es molekulargenetische Nachweisverfahren (Nukleinsäure-Amplifikationstechnik,

NAAT), die zwar sensitiver sind als die Mikroskopie, aber weniger empfindlich als die Kultur. Dennoch hat die PCR-Diagnostik einen sehr hohen Stellenwert, da sie im Gegensatz zu den Kulturverfahren schnell Ergebnisse liefert und beim Nachweis säurefester Stäbchen das Vorliegen einer TB von einer Mykobakteriose durch ubiquitäre Mykobakterien unterscheiden kann. Die PCR kann auch aus Gewebeproben durchgeführt werden und so die Diagnostik extrapulmonaler Formen ermöglichen. Hierzu ist es wichtig, natives Material zu gewinnen, da die Sensitivität molekularpathologischer Verfahren (PCR aus Formalin-fixiertem Gewebe) niedriger liegt. Nicht selten erbringt in der klinischen Routine erst das Ergebnis der pathologischen Aufarbeitung den Tuberkuloseverdacht, da Gewebeproben unter einer anderen Verdachtsdiagnose gewonnen wurden (z.B. Lymphomverdacht bei Lymphadenopathie), so dass häufig kein Nativmaterial für mykobakteriologische Diagnostik zur Verfügung steht. In diesen Situationen kann der molekularpathologische Nachweis hilfreich sein. Eine Kulturdiagnostik und damit Resistenztestung ist dann allerdings nicht mehr möglich, so dass in jedem Fall eine erneute invasive Diagnostik überlegt werden muss.

Die Sensitivität der NAAT erreicht bei mikroskopisch negativen Proben niemals Werte, die den Ausschluss einer TB sicher erlauben würden. Ebenso verhält es sich mit den Interferon-gamma-Release-Assays (IGRA), die auch bei der aktiven Tuberkulose negativ ausfallen können. Weder PCR noch IGRA können somit als Rule-out-Diagnostik dienen.

Bei Patientinnen und Patienten, die eine Tuberkulose in der Vorgeschichte haben, muss der Nachweis von *M. tuberculosis*-DNA vorsichtig interpretiert werden. Die DNA kann lange (mehrere Jahre) in den Atemwegen nachgewiesen werden, ohne dass vitale Erreger vorhanden sind. Hier muss je nach radiologischem Befund ggf. die Kulturdiagnostik abgewartet werden.

Der kulturelle Nachweis bringt neben der hohen Sensitivität auch den Vorteil mit sich, den Erreger im Verlauf bezüglich Resistenzen gegenüber Antituberkulotika testen zu können.

## Resistenztestung

Die Resistenzlage liegt in Deutschland seit einigen Jahren stabil unter 15% für jegliche Resistenz und zwischen 1,6% und 3,0% für eine Multiresistenz [2]. Dabei ist die Multiresistenz (MDR-Tuberkulose) definiert als Resistenz gegen Rifampicin (RMP) und Isoniazid (INH). Bis zuletzt war der Begriff der XDR-Tuberkulose (extensively drug resistant tuberculosis) der Konstellation einer MDR-Tuberkulose mit zusätzlichen Resistenzen auf Fluorchinolone und Amikacin/Capreomycin/Kanamycin vorbehalten.

Nach einer neuen Definition (News Release, WHO announces updated definitions of extensively drug-resistant tuberculosis, 27. Januar 2021) gibt es nun folgende Einteilung:

Die PCR-Diagnostik hat einen sehr hohen Stellenwert, da sie im Gegensatz zu den Kulturverfahren schnell Ergebnisse liefert

Bei Patienten, die eine Tuberkulose in der Vorgeschichte haben, muss der Nachweis von *M. tuberculosis*-DNA vorsichtig interpretiert werden

Die Resistenzlage liegt seit einigen Jahren in Deutschland stabil unter 15% für jegliche Resistenz und zwischen 1,6% und 3,0% für Multiresistenz

Eine Tuberkulose-therapie sollte bei Nachweis von Tuberkuloseerregern unmittelbar eingeleitet werden

- MDR-Tuberkulose: Resistenz gegenüber mindestens Rifampicin und Isoniazid
- Prä-XDR-Tuberkulose: MDR-Konstellation mit zusätzlicher Resistenz gegenüber Fluorchinolonen
- XDR-Tuberkulose: MDR-Konstellation mit zusätzlicher Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und Linezolid und/oder Bedaquilin

Die Standardtherapie der empfindlichen Tuberkulose besteht nach wie vor aus einer Kombination von vier Antituberkulotika

Für die Resistenztestung gilt die kulturelle Untersuchung als Goldstandard. Da die Resistenzen auf dem Erregerchromosom größtenteils einer überschaubaren Zahl an Zielgenen zugeordnet werden können, ist *M. tuberculosis* aber gut für molekularbiologische Resistenznachweise geeignet. Molekulargenetische Resistenztestungen liegen bereits für einige Medikamente vor und erlauben eine relativ sichere Erkennung resistenter Tuberkuloseformen mit einem deutlichen Zeitgewinn gegenüber den kulturellen Verfahren. Z.B. können Resistenzen auf Isoniazid, Rifampicin oder Chinolone molekulargenetisch detektiert werden.

Hierzu werden in der Regel Line-Probe-Assays (LPAs) verwendet (z.B. HAIN Lifescience GenoType MTBDRplus). Automatisierte Verfahren wie z.B. der Xpert® MTB/Rif ermöglichen zeitgleich zur Erregeridentifikation auch den Nachweis einer Rifampicin-Resistenz. Der Einsatz dieser Systeme erfordert keine aufwendige Laborinfrastruktur, liefert aber bei der Initialdiagnostik eine höhere Empfindlichkeit als die Mikroskopie und die wichtige Information, ob eine resistente Tuberkuloseform vorliegt. Trotz der weltweiten Implementierung dieser Systeme in Tuberkuloseprogrammen wurden im Jahr 2018 von den geschätzten 500.000 MDR-Tuberkulosefällen nur 187.000 diagnostiziert und der WHO gemeldet [1]. Die frühe Erkennung von MDR-TB-Patienten ist aber wichtig, um direkte Übertragung resistenter Tuberkuloseformen einzudämmen.

Eine Sequenzierung ermöglicht die Erfassung von Übertragungsclustern und wird in der Infektionssurveillance immer wichtiger

Daneben zeigen Daten aus Gesamtgenom-Sequenzierungen (WGS) die Vielzahl verschiedener Resistenzmutationen auf und könnten in Zukunft die Planung der Therapie weiter verbessern [12]. In einer niederländischen Studie zeigt die Gesamtgenomsequenzierung einen negativ prädiktiven Wert von nahezu 100% für die Medikamente der Standardtherapie. Bei einem negativen Ergebnis kann der Stamm als sensibel eingestuft werden. Eine phänotypische Resistenztestung wird nur für den Fall von Mutationsnachweisen nachgeschoben [13]. Diese Methoden werden sich vermutlich zunehmend durchsetzen und damit ein Problem der Tuberkulosebehandlung, die zeitlich verzögerte Kenntnis von Resistenzen, abmildern. Zusätzlich ermöglicht die Sequenzierung die Erfassung von Übertragungsclustern und wird somit in der Infektionssurveillance zunehmend an Bedeutung gewinnen [14].

### Therapie

Eine Tuberkulosetherapie sollte bei Nachweis von Tuberkuloseerregern unmittelbar eingeleitet werden.

Da die Kulturdiagnostik teilweise mehrere Wochen dauert, ist es in bestimmten Situationen sinnvoll, die Therapie auch bei passender Klinik, radiologischem Befund oder einer spezifischen Histologie zu beginnen. Die positive Kultur wird in der Regel nicht abgewartet. Dies trifft insbesondere für Tuberkuloseformen zu, die ohne zeitnahe Behandlung eine vitale Bedrohung darstellen können. So ist ein miliares Bild bei einem Patienten unter einer TNF-alpha-Inhibitor-Therapie unverzüglich anzubehandeln, während eine weiterführende Diagnostik initiiert wird. Die Therapieentscheidung muss somit ggf. auch durch die klinische Präsentation gestellt und in Situationen mit hochsuggestivem Befund auch ggf. probatorisch eingeleitet werden, wenn die Ergebnisse der Kultur noch nicht vorliegen.

Entsprechend den aktuellen Empfehlungen [15] besteht die Standardtherapie der empfindlichen TB nach wie vor aus einer Kombination von vier Antituberkulotika (Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid), die für acht Wochen verabreicht werden (Initialphase) und einer sich anschließenden Erhaltungsphase von vier Monaten, in der eine 2-fach Therapie bestehend aus Isoniazid und Rifampicin durchgeführt wird. Trotz der langen Therapiedauer und bekannten Toxizitäten hat diese Therapie seit dem Jahr 2000 ca. 58 Millionen Menschen geheilt [1].

Bei Nachweis einer resistenten Tuberkuloseform sollte schnellstmöglich Kontakt zu einem Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung dieser Tuberkuloseformen aufgenommen werden und die Initialtherapie unter Berücksichtigung von vorliegenden Resistenzergebnissen und klinischem Kontext abgesprochen werden. Die Therapie der resistenten Tuberkulose soll hier nur kurz angesprochen werden.

Durch die Zulassung neuer Medikamente hat sich die Therapie der resistenten Tuberkulosen, die häufig eine individualisierte Medikamentenauswahl benötigen, dtl. verbessert. Die WHO hat 2019 revidierte Empfehlungen veröffentlicht, die eine orale Behandlung ermöglichen [16]. Die Einteilung der Medikamente, die hierfür zur Verfügung stehen, können Tabelle 3 entnommen werden. Für die Behandlung einer MDR-Tuberkulose (molekulargenetischer Nachweis einer Rifampicin-Resistenz, aber fehlender Nachweis einer Chinolon-Resistenz) wird für Deutschland die Einleitung einer Therapie bestehend aus 5 Medikamenten empfohlen. Hierzu werden die Medikamente der Gruppe A mit denen der Gruppe B kombiniert (siehe **Tab. 3**). Bei Nachweis von Resistenzen oder Medikamentenunverträglichkeiten werden Medikamente der Gruppe C hinzugekommen [17].

Durch die neuen Medikamente (Bedaquilin, Delamanid, Pretomanid) und einige, die sich in der Pipeline befinden, eröffnet sich möglicherweise wieder die Option einer Standardtherapie für alle Tuberkuloseformen (Pan-Tuberkulose Regime) [18]. Allerdings hat sich in den über 30 Jahren, in denen wir Erfahrungen mit der Standardtherapie sammeln konnten, gezeigt,



wie rasch neue Resistenzen entstehen und wie gefährlich es ist, auf eine einzige Medikamentenkombination für sämtliche klinische Situationen zu vertrauen, so dass trotz erster Erfolge [19] Vorsicht geboten ist.

### Nebenwirkungen der Therapie/ Therapiemonitoring

Die häufigste, therapielimitierende Nebenwirkung ist die Hepatotoxizität. Sie zwingt in einer Vielzahl der Fälle zur Therapieumstellung.

Nicht selten muss die Therapie deshalb modifiziert werden. Als häufigste Ausweichpräparate werden die Fluorchinolone der neuen Generation (Levofloxacin oder Moxifloxacin) verwendet. Der Einsatz insbesondere der Fluorchinolone sollte aber nicht unreflektiert und als Monotherapie erfolgen, da bekanntermaßen eine rasche Resistenzentwicklung auftritt [20] und relevante Nebenwirkungen zu erwarten sind (Rote-Hand-Brief). In Situationen, in denen bei der Initialpräsentation neben einer CAP (community-acquired pneumonia) auch eine Tuberkulose in Betracht kommt, kann der Einsatz von Fluorchinolonen hilfreich sein [21]. In jedem Fall ist die niedrige Resistenzbarriere von *M. tuberculosis* gegenüber Chinolonen zu beachten, Monotherapien über einen längeren Zeitraum sind in jedem Falle zu vermeiden.

Die Hepatotoxizität ist eine kumulative Nebenwirkung von Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid. Ein Anstieg der Transaminasen bzw. der gGT bis zum fünffachen der Obergrenze ist tolerabel, so lange die Patientinnen und Patienten asymptomatisch sind. Transaminasenerhöhungen deuten eher auf eine Nebenwirkung von Isoniazid hin, eine Erhöhung der Cholestaseparameter eher auf eine Nebenwirkung von Rifampicin. Oftmals reicht es, das Pyrazinamid, das die hepatotoxischen Nebenwirkungen der beiden genannten verstärkt aus dem Regime zu entfernen. Zu beachten ist dann, dass sich die Therapiedauer auf neun Monate verlängert.

Bei Isoniazid sind neben den besprochenen lebertoxischen Nebenwirkungen, die teilweise fulminant verlaufen können und bis zum Leberversagen reichen, insbesondere zentralnervöse Nebenwirkungen (Verstärkung einer vorbestehenden Depression, Psychosen), Senkung der Krampfschwelle sowie periphere, symmetrische Neuropathien zu nennen. Letztere lassen sich meist durch die Verordnung der Compositum-Präparate (Isoniazid comp. mit Vitamin B6) verhindern. Bei vorbestehender Mangelernährung, Schwangerschaft, Diabetes oder Alkoholkrankheit ist diese Dosis teilweise nicht ausreichend, so dass eine zusätzliche Gabe erfolgen muss.

Regelmäßige augenärztliche Kontrollen, insbesondere zu Therapiebeginn sind notwendig um eine Neuritis des N. opticus zu erkennen, die vorwiegend durch Ethambutol bedingt ist, aber auch durch Isoniazid hervorgerufen werden kann.

Alle Medikamente können Exantheme hervorrufen, ein Juckreiz zu Beginn der Therapie ist fast regelmäßig durch Isoniazid bedingt und klingt im Verlauf

**Tab. 3 WHO-Einteilung der Antituberkulotika [1]**

| Gruppe   | Medikamente                 | Dosierung                            |
|----------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Gruppe A | Levofloxacin                | 15–20 mg/kg (1.000 mg)               |
|          | Moxifloxacin                | 10–15 mg/kg (400 mg)                 |
|          | Bedaquilin                  | nach Aufdosierung 200 mg 3 x/Woche   |
|          | Linezolid                   | 5–10 mg/kg (300–600 mg)              |
| Gruppe B | Clofazimin                  | 2–5 mg/kg (100 mg)                   |
|          | Terizidon                   | 10–15 mg/kg (750 mg)                 |
|          | Ethambutol                  | 15 mg/kg                             |
| Gruppe C | Delamanid                   | 200 mg                               |
|          | Pyrazinamid                 | 30 mg/kg                             |
|          | Meropenem                   | 20–30 mg/kg (3 x tgl. Verabreichung) |
|          | Amikacin                    | 15–20 mg/kg (1.000 mg 1 x tgl. iv)   |
|          | Protionamid                 | 10 mg/kg                             |
|          | Paraaminosalicylsäure (PAS) | 60 mg/kg (3 x tgl.)                  |

meist ab, unterstützend sind Antihistaminika sinnvoll. Diese Arzneimittellexantheme sind von anaphylaktischen Reaktionen abzugrenzen, die das sofortige Absetzen aller Medikamente notwendig machen.

Rifampicin ist ein bakterizides Antibiotikum aus der Gruppe der Rifamycine, das in Kombination mit anderen Medikamenten für die Behandlung der Tuberkulose eingesetzt wird. Es ist ein bekannter Induktor von CYP450-Isoenzymen. Des Weiteren induziert Rifampicin auch Arzneimitteltransporter wie P-Glykoprotein. Dadurch entstehen Interaktionen, meist Wirkungsabschwächungen, die beachtet werden müssen. Dies betrifft insbesondere Immunsuppressiva, Gerinnungshemmer (Marcumar und die neuen oralen Antikoagulantien – NOAKs), Benzodiazepine und Antibiotika. Hier sind regelhafte Überprüfungen der Interaktionen obligat. Im Falle einer begleitenden Kortikosteroid-Therapie ist zu berücksichtigen, dass durch Rifampicin der Serumspiegel der Glukokortikoide um ca. 50 % abgesenkt wird, und damit eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Myelotoxische Nebenwirkungen treten unter der Therapie meist im späteren Verlauf auf und sind meist durch Rifampicin bedingt, Isoniazid und Pyrazinamid können aber ebenfalls ursächlich sein. Hier ist meist ein komplettes Pausieren der Medikation und schrittweises Wiedereinführen notwendig, um die auslösende Substanz herauszufinden.

Arthralgien sind durch Absetzen der Pyrazinamid-Gabe rasch behebbar.

Aufgrund von Phototoxizität von insbesondere Pyrazinamid, aber auch Rifampicin sollten Patientinnen und Patienten vor Therapiebeginn auf entsprechende Maßnahmen zum Sonnenschutz hingewiesen werden.

Unter einer laufenden antituberkulösen Standardtherapie sollten regelmäßige Kontrollen (zunächst zweiwöchentlich, im Verlauf ggf. monatlich) von Blutbild, Leberwerten, Nierenwerten und Elektrolyten erfolgen. Ein therapeutisches Drug-Monitoring ist inzwischen für einige TB-Medikamente etabliert und nimmt insbesondere bei der Behandlung resistenter Formen auch einen zunehmenden Stellenwert ein [22, 23].

Rifampicin ist ein bakterizides Antibiotikum aus der Gruppe der Rifamycine

Unter einer antituberkulösen Standardtherapie sollten regelmäßige Kontrollen von Blutbild, Leberwerten, Nierenwerten und Elektrolyten erfolgen

Für einige Tuberkulose-Medikamente ist inzwischen ein therapeutisches Drug-Monitoring etabliert

Um das Therapieansprechen zu überwachen sind bei PatientInnen mit einer mikroskopischen Erregerausscheidung wöchentliche Kontrollen des Sputumbefundes durchzuführen, um den Zeitpunkt der mikroskopischen Sputumkonversion zu dokumentieren bzw. ein bakteriologisches Therapieversagen zu erkennen. Wenn die Erreger nach einer 8-wöchigen Therapiedauer noch ein kulturelles Wachstum zeigen, ist eine erneute Resistenztestung sinnvoll. Auch bei raschem Erreichen einer Sputumkonversion sollten am Ende der Intensivphase (nach zwei Monate vor der Reduktion auf eine zweifach Therapie) und am Therapieende Sputumuntersuchungen zum Nachweis des Therapieerfolges durchgeführt werden. Bildgebende Kontrollen sind ebenfalls mindestens zu diesen Zeitpunkten wichtig.

Bei extrapulmonalen Tuberkuloseformen entfällt die Möglichkeit, das bakteriologische Therapieansprechen zu überwachen. Hier sind allein bildgebende Verfahren zur Therapieüberwachung möglich.

### Folgestände nach durchgemachter Tuberkulose

Da die Tuberkulose mit einer gewebedestruierenden Inflammation einhergeht, führt die durchgemachte Infektion sehr häufig zu Folgeständen der Lunge und Atemwege, die Funktionseinschränkungen nach sich ziehen. In Follow-Up-Untersuchungen liegen Einschränkungen der Lungenfunktion in 65% der Fälle nach durchgemachter Tuberkulose vor [24]. Meist liegt eine restriktive oder kombinierte restriktiv-obstruktive Lungenfunktionseinschränkung vor. Hier bestehen Überlappungen bzw. Verstärkungen vorbestehender Einschränkungen. Da die Tuberkulose meist mit narbigen Restzuständen ausheilt, sind persistierende radiologische Veränderungen regelhaft vorhanden (verkalkte mediastinale Lymphknoten, noduläre Verdichtungen, Lappenschrumpfung usw.). Residualkavernen sind nicht selten begünstigend für Folgeinfektionen. Hier ist insbesondere das Aspergillom bzw. die chronische pulmonale Aspergillose als post-TB-Infektion zu nennen, Infektionen durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien werden ebenfalls begünstigt.

Das Auftreten von lokalisierten Bronchiektasien in der Folge durchgemachter Infektionen geht ebenfalls mit lebenslangen Atemwegsproblemen und Infektionskomplikationen einher.

Im globalen Kontext ist die Tuberkulose damit neben dem Zigarettenrauchen bzw. der Luftverschmutzung eine der wichtigsten Ursachen der hohen Zahl chronischer Atemwegserkrankungen.

### BCG-Impfung

Die BCG-Impfung (Bacillus Calmette-Guérin) ist ein attenuierter *M. bovis*-Stamm, der als Lebendimpfstoff eingesetzt wird (erstmalig 1921). Seither wurde diese Impfung weltweit verwendet. Insbesondere führt diese Impfung zu einer Reduktion der Kindersterblichkeit durch das Verhindern schwerer Verläufe mit ZNS-Beteiligung, auch finden sich positive Effekte auf

andere mykobakterielle Erkrankungen (Lepra, Buruli-Ulkus durch *M. ulcerans*, NTM-Infektionen) [25]. In Deutschland wurde die BCG-Impfung ab 1998 nicht mehr empfohlen. Da die Impfung vermutlich nur wenig vor der Entwicklung einer Lungentuberkulose schützt, sind epidemiologische Effekte durch die Impfung nicht aufgetreten. Da die BCG-Impfung zu unspezifischen Effekten führt, z.B. epigenetischen Immun-Modifikationen, die auch vor anderen Infektionen schützen [26], ist sie im Rahmen der Covid-19-Pandemie wieder etwas in den Fokus gerückt.

### Tuberkulose und COVID-19

Die SARS-CoV-2-Pandemie wird die Bekämpfung der Tuberkulose nachhaltig negativ beeinflussen. Durch Umverteilungen finanzieller und personeller Ressourcen sowie die Verwendung der TB-Labor-Infrastruktur für COVID-19-Diagnostik wurden bereits im Jahr 2020 in über 200 Ländern niedrigere TB-Fallfindungsraten durch die WHO festgestellt [1, 27]. Die Therapieabbrüche durch Lock-Down-Maßnahmen oder Umstrukturierung von Tuberkulose-Behandlungszentren könnten die Zahl resistenter Tuberkulosen ansteigen lassen [28]. Ungeklärt ist auch, inwieweit die immunologischen Veränderungen während einer COVID-19-Erkrankung Einfluss auf die Progression einer latenten Tuberkulose zur aktiven Erkrankung nehmen könnten. Einschränkungen der Lungenfunktion in der Folge einer durchgemachten Tuberkulose könnten den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung wiederum negativ beeinflussen [29].

Aber auch ohne die Rückschläge durch die Pandemie sind die Ziele der WHO, die Tuberkulose bis 2035 zu eliminieren mit dem jährlichen Rückgang der Inzidenz von 2%, nicht zu erreichen. Hierfür wird die Entwicklung einer effektiven Impfung entscheidend sein. Verschiedene Impfstoffkandidaten befinden sich in klinischer Prüfung.

### Fazit für die Praxis

Die Tuberkulose ist eine meldepflichtige Infektionserkrankung, die in Deutschland mit rückläufigen Fallzahlen einhergeht. Dennoch gehört sie neben AIDS/HIV und Malaria weltweit immer noch zu den häufigsten Infektionskrankheiten. In einer globalisierten Welt wirkt sich die globale Situation somit auch auf das Tuberkulosegeschehen in Deutschland aus. Aus diesem Grund sollte die Tuberkulose in vielen Konstellationen in die diagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Die bakteriologische Diagnosesicherung sollte stets angestrebt werden, da nur so weitere Testungen des Erregers auf das Vorliegen von Medikamentenresistenzen (molekulargenetisch und/oder phänotypisch) möglich ist. Die Therapie stellt oftmals eine Herausforderung dar, weil sie mit mindestens 6 Monaten relativ lange ist. Umso wichtiger ist es, relevante Nebenwirkungen zu erkennen und darauf zu reagieren, um Therapieabbrüche und funktionelle Monotherapien im Hinblick auf die Resistenzentwicklung zu vermeiden.

Die SARS-CoV-2-Pandemie wird die Bekämpfung der Tuberkulose nachhaltig negativ beeinflussen

Im globalen Kontext ist die Tuberkulose eine der wichtigsten Ursachen der hohen Zahl chronischer Atemwegserkrankungen



## Literatur

1. WHO . World Health Organization; Geneva: 2020. Global tuberculosis report 2020. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>.
2. Robert-Koch-Institut: Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019. Im Internet: [https://rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Archiv\\_Berichte\\_TB\\_in\\_Dtl\\_tab.html](https://rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Archiv_Berichte_TB_in_Dtl_tab.html).
3. Templeton GL et al. The risk of transmission of *M. tuberculosis* at the bedside and during autopsy. *Ann Intern Med* 1995; 122.
4. Martinez L et al. Detection, survival and infectious potential of *M. tuberculosis* in the environment: a review of the evidence and epidemiological implications. *Eur Respir J* 2019; 53.
5. Gupta R., Calderwood C, Yavlnski A et al. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nature Medicine* 2020; 26: 1941–1949.
6. Evangelatos G, Koulouri V, Iliopoulos A et al. Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2020; 12: 1–21.
7. Scriba TJ, Fiore-Gartland A, Penn-Nicholson A, et al. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(3):354–365.
8. Dutta N, Karakousis P. Latent Tuberculosis Infection: Myths, Models, and Molecular Mechanisms. *Microbiol Mol Biol Rev* 2014; 78(3): 343–371.
9. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med* 380: 1001–1011.
10. Molhave M, Wejse C. Historical review of studies on the effect of treating latent tuberculosis. *Int J Inf Dis* 2020; 531–36.
11. Walker TM, Merker M, Knoblauch AM et al. A cluster of multi-drug resistant tuberculosis among patients arriving in Europe from the horn of Africa: A molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(4): 431–440.
12. Temesgen Z, Cirillo DM, Raviglione MC. Precision medicine and public health interventions: Tuberculosis as a model? *Lancet Public Health* 2019; 4(8): e374.
13. Jajou R et al. WGS more accurately predicts susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to first-line drugs than phenotypic testing. *J Antimicrob Chemoth*. 2019; 74(9): 2605–2616.
14. Tagliani E, Anthony R, Kohl T et al. Use of a whole genome sequencing-based approach for *Mycobacterium tuberculosis* surveillance in Europe in 2017–2019: an ECDC pilot study. *Eur Respir J* 2021; 57.
15. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F et al. S2k-Leitlinie Tuberkulose im Erwachsenenalter. *Pneumologie* 2017; 71: 325 – 397.
16. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment 2019. <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>.
17. Otto-Knapp R, Knappik M, Häcker B et al. Die neuen WHO-Empfehlungen für schnelle Diagnostik und Therapie resistenter Tuberkulose in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *Pneumologie* 2020; 74: 742–749.
18. Wallis RS, Cohen T, Menzies NA, Churchyard G. Pan-tuberculosis regimen: an argument for. *Lancet Respir Med* 2018; 6:239–40.
19. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2020; 382: 893–902.
20. Chen, TC, Lu PL, Lin, CY, Chen, YH. Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Inf Dis* 2011; 15: 211–16.
21. Tseng YT, Chuang YC, Shu CC et al. Empirical use of fluorochinolones improves the survival of critically ill patients with tuberculosis mimicking severe pneumonia. *Crit care* 2012; 16: R207.
22. Alffenaar J, Tiberi S, Verbeeck R et al. Therapeutic drug monitoring in tuberculosis: practical application for physicians. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 104–105.
23. Svensson EM, Karlsson MO. Modelling of mycobacterial load reveals bedaquiline’s exposure-response relationship in patients with drug-resistant TB. *J Antimicrob Chemoth* 2017; 72:3398–3405
24. Munoz Torrico M, Cid-Juarez S, Gochicoa-Rangel L et al. Functional impact of sequelae in drug susceptible and multi-drug-resistant tuberculosis cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; 24: 700–705.
25. WHO SAGE BCG Working Group: Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections. [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1\\_BCG\\_report\\_revised\\_version\\_online.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf?ua=1).
26. DiNardo AR, Netea MG, Musher DM. Postinfectious Epigenetic Immune Modifications – A Double-Edged Sword. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):261–270.
27. Kwak N, Hwang SS, Yim JJ. Effect of COVID-19 on Tuberculosis Notification, South Korea. *Emerg Infect Dis*. 2020 Oct;26(10):2506–2508.
28. Tiberi S, Vjecha MJ, Zumla A et al. Accelerating development of new shorter TB treatment regimens in anticipation of a resurgence of multi-drug resistant TB due to the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis*. 2021 Mar 10. Epub ahead of print.
29. Visca D, Ong CWM, Tiberi S et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*. 2021 Mar-Apr;27(2):151–165.

## Korrespondenzadresse

**Dr. med. Korkut Avsar**  
 Pneumologie im Elisenhof  
 Prielmayerstr. 3  
 80335 München  
 dravsar@pneumologie-  
 elisenhof.de



## Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Der Autor hat Vortragshonorare der Firmen Boehringer Ingelheim, MSD und Berlin Chemie erhalten.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrages von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

Herausgeber der Rubrik CME Zertifizierte Fortbildung:  
 Prof. Dr. med.  
 J. Bogner, München,  
 Prof. Dr. med. H.J.  
 Heppner, Schwelm,  
 Prof. Dr. med. K.  
 Parhofer, München

## Tuberkulose – wann daran denken, wie diagnostizieren?

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent von SpringerMedizin.de
- als registrierter Abonnent dieser Fachzeitschrift
- als Mitglied der Hausärztlich tätigen Internisten des Berufsverbandes Deutscher Internisten e.V.



Dieser CME-Kurs ist auf [SpringerMedizin.de/CME](http://SpringerMedizin.de/CME) zwölf Monate verfügbar. Sie finden ihn, wenn Sie den Titel in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren oder den QR-Code links scannen.

### ? Welche Aussage zur Epidemiologie der Tuberkulose ist richtig?

- Frauen erkranken weltweit häufiger als Männer.
- Die Tuberkulosezahlen in Deutschland sind nach einem vorübergehenden Anstieg wieder leicht rückläufig.
- Die höchste Inzidenz besteht in der Altersgruppe der 40–60 Jährigen.
- Die Inzidenz steigt jedes Jahr leicht an.
- Kinder sind nie betroffen.

### ? Die Inzidenz der Tuberkulose in Deutschland lag im Jahr 2019 bei

- 1,0/100.000
- 2,5/100.000
- 5,8/100.000
- 14/100.000
- 28/100.000

### ? Folgende Aussage zu Gamma-Interferon release Assays (IGRA) ist falsch

- IGRAs haben einen festen Stellenwert in der Umgebungsuntersuchung von Indexfällen.
- IGRAs erlauben nach Ausschluss einer aktiven Erkrankung die Diagnose einer latenten TB-Infektion.
- IGRAs sollten vor Einleitung einer TNF-alpha-Inhibitor-Therapie durchgeführt werden.
- IGRAs können zwischen latenter Infektion und aktiver Erkrankung unterscheiden.
- Mit einem negativen IGRA-Testergebnis kann eine Tuberkulose niemals ausgeschlossen werden.

### ? Ein 69-jähriger Patient mit einer COPD GOLD III und Lungenemphysem weist in einer CT-Thorax-Untersuchung eine neue Kaverne im Bereich des rechten Lungenoberlappens auf. Im Sputum sind reichlich säurefeste Stäbchen zu detektieren, die PCR auf M. tuberculosis-Komplex fällt negativ aus. Welche Aussage ist richtig?

- Es liegt eine ansteckungsfähige Tuberkulose vor. Der Patient muss umgehend isoliert werden und eine Therapie begonnen.
- Es könnte sich neben einer Tuberkulose auch um eine Mykobakteriose handeln, der Patient muss bis zum Eintreffen der Kultur und damit Differenzierung isoliert werden.
- Der Nachweis säurefester Stäbchen muss bei negativer PCR auf M. tuberculosis-Komplex als falsch-positiver Befund eingeordnet werden.
- Die PCR auf M. tuberculosis-Komplex ist vermutlich falsch-negativ ausgefallen.
- Es liegt mit Sicherheit eine kavernöse Mykobakteriose vor, der Patient kann entisoliert werden.

### ? Ein 19-jähriger Flüchtling aus Somalia stellt sich mit Hämoptysen vor. Sie sehen im Röntgen-Thorax eine einschmelzende Infiltration im linken Oberlappen. Mit welcher Initialdiagnostik versuchen Sie Ihre Verdachtsdiagnose einer Lungentuberkulose zu sichern?

- Sie machen einen IGRA.
- CT-Thorax mit KM

- Sputumuntersuchung auf säurefeste Stäbchen mit PCR auf M. tuberculosis-Komplex
- Tuberkulin-Hauttest
- Anamnese

### ? Eine MDR-TB (Multi-Drug-Resistant Tuberculosis) liegt vor bei

- Resistenz des Erregers auf Streptomycin
- Resistenz des Erregers auf Isoniazid
- Resistenz des Erregers auf Isoniazid und Rifampicin
- Resistenz des Erregers auf Isoniazid und Ethambutol
- Resistenz des Erregers auf Ethambutol und Pyrazinamid

### ? Ein 76-Jähriger Patient hatte vor zwei Jahren eine ausgedehnte Tuberkulose der Lunge diagnostiziert bekommen und die antituberkulöse Behandlung daraufhin konsequent für 6 Monate durchgeführt. Er stellt sich nun mit einer Hustensymptomatik erneut vor. Radiologisch finden sich streifige Verdichtungen im Bereich beider Oberlappen, die im Vergleich zur Röntgenuntersuchung bei Therapieende keine Dynamik aufweisen. Im bronchoskopisch gewonnenen Material fällt die PCR auf M. tuberculosis positiv aus, säurefeste Stäbchen finden sich nicht. Welche folgende Aussage trifft zu?

- Der Patient hat eine Reaktivierung der Tuberkulose, eine erneute antituberkulöse Therapie ist einzuleiten.

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit vier Punkten in der Kategorie I (tutoriel unterstützte Online-Maßnahme) zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf SpringerMedizin.de/CME tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780777 oder per Mail unter [kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de).

- Eine Reaktivierung ist unwahrscheinlich, aber nicht auszuschließen, die Kulturergebnisse bleiben abzuwarten.
  - Da die PCR lange positiv bleiben kann, ist eine Reaktivierung ausgeschlossen.
  - Vermutlich liegt eine resistente Tuberkuloseform vor.
  - Die Bronchoskopie sollte wiederholt werden.
- ? Welches Medikament gehört nicht zur WHO-Gruppe A der Medikamente zur Behandlung resistenter Tuberkuloseformen?**
- Bedaquilin
  - Levofloxacin
  - Linezolid
  - Moxifloxacin
  - Clarithromycin
- ? Die Therapie der empfindlichen Tuberkulose umfasst in der Regel**
- Die Gabe von 4 Medikamenten über 6 Monate
  - Die Kombination von Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid für 2 Monate, gefolgt von 4 Monaten Isoniazid/Rifampicin
  - Die Gabe von Isoniazid für 9 Monate
  - Die Gabe von Rifampicin über 4 Monate
  - Keine der genannten Antworten
- ? Welche Aussage zur Übertragbarkeit der Tuberkulose ist falsch?**
- Die Tuberkulose ist eine luftgetragene Infektion.
  - In Einzelfällen sind Übertragungen bei Autopsien oder Operationen/Wundversorgungen beschrieben.
- Auch Patienten ohne mikroskopischer Erregerausscheidung können infektiös sein.
  - Eine positive TB-PCR aus einem Hals-Lymphknoten-Biopsat bestätigt die Infektiosität.
  - Die Mikroskopie des Sputums gibt Hinweise auf die Erregerlast.

## Aktuelle CME-Kurse aus der Inneren Medizin

### ► Das Absetzen von Medikamenten

aus: Geriatrie-Report | Ausgabe 2/2021  
 von: Prof. Dr. med. Thomas Kühlein, Veronika van der Wardt, Dr. med. Annika Viniol  
 Zertifiziert bis: 10.05.2022  
 CME-Punkte: 2

### ► Perspektiven präventiver Therapie wider Schlaganfall und Demenz – Diabetes mellitus

aus: Info Diabetologie | Ausgabe 2/2021  
 von: Prof. Dr. med. Sebastian Jander  
 Zertifiziert bis: 21.04.2022  
 CME-Punkte: 2

### ► Dyspepsie-Update – Vorgehen bei Beschwerden ohne ursächlichen Befund

aus: Gastro-News | Ausgabe 2/2021  
 von: Prof. Dr. med. habil. Ahmed Madisch, Prof. Dr. med. Stephan Miehke, Prof. Dr. med. Thomas Frieling, Prof. Dr. med. Joachim Labenz  
 zertifiziert bis: 12.04.2022  
 CME-Punkte: 2

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in das Suchfeld auf [CME.SpringerMedizin.de](http://CME.SpringerMedizin.de) eingeben. Zur Teilnahme benötigen Sie das e.Med-Abo.

Effizient fortbilden, gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren – das e.Med-Abo bietet Ihnen alles, was Sie für Ihren Praxis- oder Klinikalltag brauchen: Sie erhalten Zugriff auf alle Premium-Inhalte von SpringerMedizin.de, darunter die Archive von 99 deutschen Fachzeitschriften. Darüber hinaus ist im Abo eine Springer-Medizin-Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.

Als e.Med-Abonnent steht Ihnen außerdem das komplette CME-Kursangebot von SpringerMedizin.de zur Verfügung: Hier finden Sie aktuell über 550 CME-zertifizierte Fortbildungskurse aus allen medizinischen Fachrichtungen!

Testen Sie die [CME.SpringerMedizin.de](http://CME.SpringerMedizin.de) 14 Tage lang kostenlos und unverbindlich mit dem e.Med-Abo:  
[www.springermedizin.de/eMed](http://www.springermedizin.de/eMed)

